

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo 27

Settore Concorsuale di afferenza: 06C1

Settore Scientifico disciplinare: MED18

TITOLO TESI:

**RESEZIONI EPATICHE ECOGUIDATE RADICALI MA
CONSERVATIVE SIMULTANEE ALLE RESEZIONI COLORETTALI. UN
APPROCCIO SICURO AL CANCRO COLORATTALE AVANZATO.**

MIRARCHI MARIATERESA

Presentata da: _____

**Coordinatore Dottorato
Prof. Andrea Stella**

**Relatore
Prof. Bruno Cola**

**Correlatore
Dott. Emilio De Raffe**

Esame finale anno 2015

**RESEZIONI EPATICHE ECOGUIDATE RADICALI MA
CONSERVATIVE SIMULTANEE ALLE RESEZIONI COLORETTALI. UN
APPROCCIO SICURO AL CANCRO COLORATALE AVANZATO.**

INTRODUZIONE

MATERIALI E METODI

RISULTATI

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

TABELLE

APPENDICI 1-6

INTRODUZIONE:

Il carcinoma coloretale (CRC) rimane tuttora una delle principali cause di morte per neoplasia nel mondo occidentale (Jemal A et al CA Cancer J Clin 2009 Art 1 biblio Brown RE et al Surg Clin Nord Am 2010). All'incirca il 25% dei pazienti affetti da CRC presenta metastasi epatiche sincrone (CRLM) al momento della diagnosi clinica, mentre fino al 50% dei pazienti svilupperà delle metastasi epatiche nel corso dell'evoluzione della neoplasia (Jemal A et al CA Cancer J Clin 2009 arte 1 biblio Brown RE et al Surg Clin Nord Am 2010, Brown RE et al Surg Clin Nord Am 2010).

La resezione epatica radicale rimane l'unica terapia potenzialmente curativa in presenza di CRLM. Infatti solo per i pazienti sottoposti a resezione epatica è stata descritta la possibilità di una prognosi favorevole a lungo termine, con una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 17% ed il 35%, ed a 10 anni compresa tra il 16% ed il 23% rispettivamente (Reddy SK et al Ann Surg Oncol 2009). Serie più recenti descrivono tassi di sopravvivenza a 5 anni compresi tra il 37% e il 58% dopo epatectomia (Reddy SK et al Ann Surg Oncol 2007).

La tempistica ottimale per la resezione chirurgica in caso di presentazione sincrona di CRC e metastasi epatiche è stata a lungo ed è tuttora controversa. Negli ultimi decenni la maggior parte degli autori ha raccomandato un approccio che prevede inizialmente la resezione del tumore primitivo seguita dalla resezione epatica, che negli ultimi anni è stata di solito riservata ai casi senza evidenza di progressione di malattia dopo uno o più cicli di chemioterapia (Reddy SK et al Ann Surg Oncol 2009, Chen J et al Int J-retto Dis 2010).

Nei pazienti con voluminose CRLM sincrone e con un tumore primitivo non particolarmente avanzato o complicato, è stata recentemente proposta l'inversione della strategia tradizionale, per evitare il rischio di progressione del tumore epatico fino all'eventuale inoperabilità (Mentha G et al EJSO 2007).

I fautori delle strategie chirurgiche in due tempi ritengono che le resezioni simultanee coloretali ed epatiche siano potenzialmente associate ad un aumento significativo della morbilità e della mortalità perioperatorie (Reddy SK et al Ann Surg Oncol 2007 Nordlinger B et al Cancro 1996 art 50 biblio Mentha G et al EJSO 2007 Bolton JS Ann Surg 2000 art 51 biblio Mentha G et al EJSO 2007 Belghiti J et al J Am Coll Surg 2000 Poon RT et al Ann Surg 2004 Thelen A et al Int J Colorectal Dis 2007 art 52 biblio Mentha G et al EJSO 2007): il

principale vantaggio della chirurgia in due tempi è che il rischio della resezione coloretale e della resezione epatica non vengono cumulati, ma anche che uno o più cicli di chemioterapia possono essere somministrati tra le due procedure (Mentha G et al EJSO 2007).

Negli ultimi anni, tuttavia, un numero crescente di studi ha dimostrato eccellenti risultati anche per le resezioni coloretali ed epatiche simultanee, con morbilità, degenza perioperatoria e mortalità paragonabili a quelli delle resezioni in due tempi (Brown RE et al Surg Clin Nord Am 2010 Reddy SK et al Ann Surg Oncol 2009, Chen J et al Int J-retto Dis 2010).

Le resezioni simultanee hanno di fatto il notevole vantaggio di evitare una seconda laparotomia, il che consente di iniziare l'eventuale chemioterapia adiuvante più precocemente, ma anche di evitare al paziente il disagio psicologico di un secondo intervento chirurgico. Rimane tuttavia il fatto che i rischi cumulativi delle due procedure devono essere adeguatamente considerati. Di fatto il paradigma per il trattamento chirurgico delle neoplasie coloretali con CRLM sincrone è iniziato a cambiare, anche se un ampio consenso è lungi dall'essere raggiunto. Al momento vi sono evidenze scientifiche sufficienti per affermare che una resezione coloretale può essere condotta simultaneamente ad una epatectomia minore con risultati perioperatori paragonabili a quelli di una resezione epatica convenzionale; non sono quindi pochi gli autori che ritengono che le procedure simultanee dovrebbero rappresentare il trattamento di scelta nella maggior parte dei pazienti candidabili ad una resezione epatica minore (Reddy SK et al Ann Surg Oncol 2009).

I risultati sono molto più contrastanti in pazienti che richiedono una resezione coloretale simultanea ad una resezione epatica maggiore. Numerosi autori tuttora segnalano un aumento significativo della morbilità e della mortalità perioperatorie dopo una resezione coloretale simultanea ad un'epatectomia maggiore, al confronto di quanto osservato dopo resezioni epatiche convenzionali (Reddy SK et al Ann Surg Oncol 2007); altri al contrario ritengono che le resezioni simultanee coloretali ed epatiche maggiori possano essere eseguite in modo sicuro senza un aumento del rischio perioperatorio rispetto alle sole epatectomie maggiori (Capussotti L et al Ann Surg Oncol 2007).

L'estensione della resezione epatica sembra pertanto rappresentare il fattore determinante per definire il rischio di una resezione chirurgica simultanea coloretale ed epatica. E' stato dimostrato che l'uso sistematico dell'ecografia intraoperatoria (IOUS) per valutare il rapporto del tumore con i vasi e per guidare la resezione epatica è fondamentale per ridurre la necessità di epatectomie maggiori sia per i tumori primitivi del fegato che metastatici, senza peraltro pregiudicare la radicalità oncologica (il cosiddetto approccio "radicale ma conservativo") (Torzilli G et al J Am Coll Surg 2005 Torzilli G et al Br J Surg 2006). Riteniamo pertanto che l'uso sistematico delle resezioni epatiche radicali ma conservative rappresenti l'approccio ideale per le resezioni simultanee coloretali ed epatiche: la riduzione dell'estensione dell'epatectomia permette infatti di ridurre i rischi perioperatori della resezione epatica senza pregiudicare la radicalità oncologica.

Scopo del presente studio è quello di dimostrare che le resezioni epatiche ecoguidate radicali ma conservative simultanee ad una resezione coloretale rappresentano una tecnica sicura ed efficace nei pazienti con carcinoma coloretale avanzato.

MATERIALI E METODI:

Lo studio è stato condotto su una coorte prospettica di pazienti candidati ad intervento chirurgico per una cancro coloretale (CRC) con metastasi epatiche (CRLM) sincrone. Sono stati inclusi nello studio solo i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

Sono stati inclusi nello studio solo i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo per una neoplasia coloretale con metastasi epatiche sincrone.

Valutazione preoperatoria.

Lo studio preoperatorio del tumore primitivo è stato eseguito mediante pancoloscopia con biopsia in tutti i casi; un Rx clisma opaco e/o una Colo-TC sono stati utilizzati in casi selezionati; i pazienti con un adenocarcinoma del retto localmente avanzato extraperitoneale (entro 12 cm dal margine anale) sono stati sottoposti ad ecografia endorettale ed a risonanza magnetica nucleare (RMN).

La valutazione preoperatoria delle metastasi epatiche ha comportato l'impiego della tomografia assiale computerizzata (TC) multistrato dell'addome in tutti i casi, e della RMN dell'addome in casi selezionati. I volumi epatici sono stati calcolati sulla base della TC multistrato.

La stadiazione preoperatoria è stata di regola completata con una TC multistrato del torace e con una tomografia ad emissione di positroni con ¹⁸F-FDG (fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) (¹⁸F-FDG PET/TC).

La valutazione preoperatoria ha incluso infine la valutazione dello score ASA e delle eventuali comorbidità (Appendice 1 e 2)

Strategia chirurgica.

Per tutti i pazienti affetti da una neoplasia del colon con CRLM resecabili è stata valutata la fattibilità di una resezione simultanea; l'indicazione all'exeresi chirurgica è stata di regola mantenuta in presenza di metastasi extraepatiche resecabili.

I pazienti con CRLM non resecabili sono stati avviati a chemioterapia neoadiuvante, con esclusione di quelli in cui era indicato un trattamento chirurgico urgente della neoplasia colica; nei pazienti con una stenosi neoplastica severa è stato preso in considerazione l'uso di uno stent endoscopico o l'esecuzione di una stomia decompressiva per evitare l'evenienza di un'occlusione intestinale in corso di chemioterapia neoadiuvante.

I pazienti con un adenocarcinoma del retto localmente avanzato extraperitoneale sono stati presi in considerazione per una chemioradioterapia neoadiuvante (NCRT), come

descritto altrove (Martoni AA et al Ann Oncol 2011); i pazienti con un adenocarcinoma del retto localmente avanzato extraperitoneale e CRLM resecabili "borderline" sono stati presi in considerazione per un intervento immediato per evitare la progressione della neoplasia epatica.

L'esame TC del fegato preoperatorio è stato accuratamente valutato per definire il numero e la localizzazione delle CRLM, la relazione tra la neoplasia ed i vasi intraepatici, il pattern della vascolarizzazione intraepatica e la presenza di eventuali varianti anatomiche, specie delle vene sovraepatiche (HV), ed il volume del fegato residuo dopo la programmata resezione epatica (FRLV).

Tecnica operatoria.

Per i pazienti candidati ad una resezione simultanea coloretale ed epatica, si è proceduti inizialmente con una laparotomia mediana. Dopo un'accurata esplorazione della cavità peritoneale è stata eseguita una valutazione approfondita del fegato mediante palpazione bimanuale ed ecografia intraoperatoria (IOUS), condotta con un apparecchio Hitachi H21 HiVision equipaggiato con una sonda convex standard di 3,5-5 MHz e con una sonda intraoperatoria a T di 5-10 MHz.

La strategia operatoria per il trattamento delle CRLM è stata definita sulla base delle scansioni TC preoperatorie e dei reperti dell'ecografia intraoperatoria, secondo la tecnica delle resezioni epatiche "radicali ma conservative" ed i criteri descritti da Torzilli et al relativi al rapporto tra la neoplasia ed i vasi epatici (Torzilli G et al J Am Coll Surg 2005, Torzilli G et al Surgery 2009); in particolare, i vasi sono stati risparmiati se il ramo portale o il ramo sovraepatico erano separate dalla metastasi epatica da un sottile strato di parenchima epatico chiaramente visualizzabile alla IOUS, o se il ramo portale era a contatto con la metastasi senza interruzione della parete vascolare, con un contatto esteso per meno di un terzo del diametro del vaso, e senza dilatazione della via biliare a monte. Una volta definita la possibilità di procedere ad una resezione simultanea della neoplasia coloretale e delle CRLM, nei casi in cui una o più CRLM erano localizzate nei segmenti epatici postero-superiori di destra o nel segmento S1 (lobo caudato), in casi selezionati si è estesa la laparotomia con un'incisione sottocostale destra 2 cm sopra l'ombelico.

La resezione coloretale è stata di regola effettuata per prima. In caso di resezione anteriore del retto, quest'ultima è stata in tutti i casi eseguita da un chirurgo esperto di chirurgia coloretale secondo la tecnica dell'escissione totale del mesoretto (TME).

Il tempo epatico è stato in tutti i casi eseguito da un chirurgo esperto di chirurgia epatobiliare. Il fegato è stato preliminarmente mobilizzato e le aree da resecare sono state marcate sulla superficie del fegato con la guida della IOUS. La transezione del parenchima epatico è stata eseguita in casi selezionati, e comunque decisa dal chirurgo epatobiliare, mediante clampaggio intermittente dell'ilo epatico (10 minuti di clampaggio ed almeno 10 minuti di declampaggio) (De Raffe E et al Int J Colorectal Dis epub).

Il piano della transezione epatica è stato monitorato accuratamente mediante l'IOUS. Al termine della resezione epatica, il pezzo operatorio e la trancia di resezione sono state riesaminate con l'IOUS per essere certi della radicalità dell'escissione chirurgica.

L'ecografia intraoperatoria è stata utilizzata anche per confermare la presenza di un'adeguata vascolarizzazione del fegato residuo.

L'emostasi sulla trancia di resezione epatica è stata assicurata mediante elettrocoagulazione e/o coagulazione con bisturi ad argon, ed eventualmente con l'applicazione di emostatici locali (Fibrillar Tabotamp, Ethicon, Somerville, NJ, USA; Tissucol, Baxter, Deerfield, IL, USA; TachoSil, Nycomed, [Zurich](#), Switzerland).

In casi selezionati, di regola per CRLM situate nella profondità del parenchima e di dimensioni subcentimetriche, è stata eseguita una termoablazione con radiofrequenza (RFTA).

Valutazione dei risultati clinici.

Il risultato clinico perioperatorio è stato valutato in ragione della durata dell'intervento chirurgico, della quantità di emotrasfusioni necessarie in corso di intervento, della morbilità e mortalità postoperatorie (entro 30 giorni dall'intervento chirurgico), della durata della degenza postoperatoria, delle caratteristiche del margine di resezione coloretale ed epatico, dell'evoluzione clinica a distanza di un anno dall'intervento.

La morbilità postoperatoria è stata stratificata secondo la classificazione di Clavien-Dindo delle complicanze chirurgiche (Dindo D et al Ann Surg 2004) Appendici 3, 4 e 5).

Le variabili continue sono state riportate come media, deviazione standard (SD) e "range"; le proporzioni sono state riportate come numeri e percentuali. Le variabili categoriche sono state confrontate utilizzando il "Fisher's exact test" o il "chi-square test", le variabili continue sono state confrontate utilizzando lo "Student's t-test". La sopravvivenza attuariale è stata valutata mediante il metodo di Kaplan-Meier.

Follow-up.

In occasione delle visite ambulatoriali successive alla dimissione, sono state registrate ulteriori informazioni relative alla morbilità postoperatoria, ovvero entro i primi 30 giorni dall'intervento chirurgico.

I pazienti sono stati rivalutati ogni 3-4 mesi per registrare i risultati oncologici. La rivalutazione ad un anno includeva una TC toraco-addominale in tutti i casi ed una ¹⁸F-FDG PET/TC in casi selezionati.

Criteria di eleggibilità

I dati sono stati raccolti in un database appositamente concepito e registrati al momento della dimissione e ad ogni controllo ambulatoriale successivo (Appendice 6).

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti candidabili ad un intervento chirurgico per una neoplasia coloretale con metastasi epatiche sincrone.

Sono stati inclusi tutti i pazienti:

- sottoposti ad un intervento chirurgico per un carcinoma coloretale con CRLM sincrone;
- per cui era stato ottenuto un consenso informato.

Sono stati esclusi i pazienti:

- sottoposti ad intervento chirurgico urgente (entro 24 ore);
- incapaci di dare un consenso informato valido.

Analisi dei dati ed endpoints

L'analisi dei dati intendeva valutare la fattibilità delle resezioni simultanee coloretali ed epatiche ecoguidate "radicali ma conservative" e la relativa evoluzione clinica.

Endpoint primari erano i seguenti:

- 1) valutazione della fattibilità delle resezioni simultanee coloretali ed epatiche, ovvero quanti pazienti affetti da neoplasia coloretale con CRLM sincrone siano effettivamente candidabili ad una resezione simultanea;
- 2) valutazione della morbilità e della mortalità postoperatorie entro 30 giorni all'intervento chirurgico.

Endpoint secondari erano i seguenti:

- 1) valutazione dei principali parametri perioperatori, ovvero la durata dell'intervento chirurgico, la quantità di emotrasfusioni necessarie in corso di intervento, la durata della degenza postoperatoria;
- 2) valutazione delle caratteristiche dei margini di resezione coloretale ed epatico, rispettivamente, e dell'evoluzione oncologica e clinica ad un anno dall'intervento.

RISULTATI

In considerazione della difficoltà di arruolare pazienti con carcinoma coloretale e metastasi epatiche sincrone candidabili ad un trattamento chirurgico combinato di exeresi coloretale ed epatica potenzialmente radicale, abbiamo compreso nella valutazione dei risultati tutti i pazienti operati dal luglio 2005 all'ottobre 2014. In particolare:

- 28 pazienti con CRC e CRLM sincrone sono stati reclutati dal nostro database prospettico relativo alla chirurgia resettiva epatica; di questi, 24 sono stati sottoposti a resezione combinata coloretale ed epatica, ed i relativi risultati sono stati valutati retrospettivamente;

- 37 pazienti con CRC e CRLM sincrone sono stati reclutati prospetticamente a partire dall'inizio dello studio; di questi, 7 sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico coloretale urgente, e non sono stati quindi inclusi nello studio, mentre 30 sono stati considerati candidabili ad una resezione simultanea elettiva.

L'inclusione dei 24 pazienti sottoposti a resezione simultanea anteriormente alla data di inizio del protocollo di studio è giustificata dal fatto che, nelle fasi iniziali dello studio, abbiamo ritenuto necessario valutare preliminarmente la sicurezza delle resezioni simultanee; successivamente, a conclusione dello studio, abbiamo ritenuto opportuno analizzare i risultati su una popolazione consistente di pazienti, allo scopo di rendere i risultati maggiormente affidabili e riproducibili.

Fattibilità delle resezioni simultanee coloretali ed epatiche.

Come già precedentemente descritto, dal gennaio 2011 all'ottobre 2014 sono stati reclutati prospetticamente 37 pazienti con CRC e CRLM sincrone potenzialmente resecabili; di questi, 7 (19%) sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico coloretale urgente e non sono stati quindi inclusi nello studio, mentre 30 sono stati considerati per un intervento elettivo.

Due pazienti (6,7%) sono stati candidati ad una resezione in due tempi, in particolare in entrambi è stata ritenuta indicata in un primo tempo una resezione epatica, seguita dalla resezione coloretale, per il rischio di progressione della neoplasia epatica ("liver first approach"): una paziente ha rifiutato l'intervento proposto; un paziente con un carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato era stato candidato a NCRT per il downstaging della neoplasia rettale ed epatica, seguito dalla resezione epatica e quindi

dalla resezione del retto, ma la neoplasia epatica è andata incontro a progressione nel corso della NCRT ed il programma chirurgico è stato abbandonato. Un paziente candidato a resezione simultanea per una neoplasia del retto con metastasi epatiche ha rifiutato l'intervento chirurgico proposto, si è rivolto ad un altro centro per la resezione epatica e successivamente è stato operato presso la nostra U.O. di resezione anteriore del retto. In 3 pazienti (10%) la decisione di non procedere alla resezione simultanea è stata presa in corso di intervento chirurgico; in particolare, una paziente presentava un'estesa neoplasia della flessura epatica che infiltrava l'ilo epatico ed il segmento S5, per cui è stata sottoposta ad ileotrasversostomia palliativa; un paziente è stato sottoposto ad amputazione del retto sec. Miles macroscopicamente incompleta (R2), per cui non è stata ritenuta indicata la programmata resezione epatica; un paziente con una neoplasia del retto sintomatica è stato sottoposto ad amputazione del retto sec. Miles macroscopicamente dubbia dopo NCRT, e la neoplasia epatica coinvolgeva l'ilo epatico, per cui non è stata ritenuta indicata alcuna resezione epatica.

Infine, in 24 pazienti (80%) candidati a resezione simultanea, questa è portata a termine in maniera apparentemente curativa. Una resezione simultanea è risultata pertanto fattibile nell'80% dei pazienti giunti alla nostra osservazione per un intervento in elezione. Nel 10% la fattibilità non è stata confermata nel corso dell'intervento chirurgico.

Sicurezza delle resezioni simultanee.

Il gruppo di studio consisteva pertanto di 48 pazienti, di cui 24 reclutati retrospettivamente ed operati tra il luglio 2005 ed il dicembre 2010, e 24 reclutati prospettivamente dal gennaio 2011 all'ottobre 2014. Trentadue pazienti erano di sesso maschile e 16 di sesso femminile. L'età media \pm SD (range) era di 64,2 \pm 9,7 (38-84) anni. Un solo paziente della serie è deceduto nel periodo postoperatorio: si trattava di un uomo di 83 anni affetto da una cardiomiopatia ischemica cronica con fibrillazione atriale sottoposto ad emicolectomia sinistra e resezione epatica wedge nel segmento S5; pertanto la mortalità postoperatoria è stata complessivamente del 2,1%. Nove pazienti (18,8%) hanno sviluppato una o più complicanze, 4 (8,3%) di grado III-IV sec. Clavien-Dindo e 5 (10,4%) di grado I-II. La durata complessiva dell'intervento chirurgico simultaneo è stata di 486,6 \pm 144,0 (153-804) minuti. Sette pazienti (14,6%) hanno richiesto trasfusioni

intraoperatorie di GRC. La durata della degenza postoperatoria è stata di $11,9 \pm 6,6$ (6-50) giorni.

Sicurezza del clampaggio intermittente dell'ilo epatico.

Allo scopo di valutare l'impatto della tecnica chirurgica della resezione epatica sul risultato clinico della chirurgia coloretale, nel secondo anno di studio abbiamo analizzato l'effetto del clampaggio intermittente dell'ilo epatico, tecnica comunemente utilizzata in chirurgia epatica per ridurre le perdite ematiche in corso di resezione, sulla qualità dell'anastomosi intestinale (ileo-colica, colo-colica e colo-rettale). I risultati clinici di questa valutazione sono stati oggetto di una recente pubblicazione (De Raffe E et al Int J Colorectal Dis epub).

Sono stati analizzati 38 casi sottoposti a resezione simultanea fino a febbraio 2013; i paziente sono stati suddivisi in due gruppi, il primo comprendente 19 pazienti sottoposti a resezione epatica con clampaggio intermittente dell'ilo epatico (gruppo ICHPY), deciso a discrezione del chirurgo epatico, ed il secondo comprendente 19 pazienti in cui il clampaggio in corso di resezione epatica non è stato ritenuto necessario (gruppo ICHPN). I due gruppi sono stati quindi confrontati rispetto ai seguenti parametri perioperatori: necessità di emotrasfusioni, durata della procedura chirurgica, morbilità e mortalità postoperatorie, durata della degenza postoperatoria, incidenza di deiscenze dell'anastomosi intestinale (AL) basata sull'evidenza clinica e/o radiologica.

I 38 pazienti valutati comprendevano 23 maschi e 15 femmine, rispettivamente, di età $media \pm SD$ (raggio) pari a $65,1 \pm 9,5$ (39-84). La durata $media \pm SD$ (raggio) del clampaggio nel gruppo ICHPY è stata di $58,6 \pm 32,2$ (10,0-125,0) minuti; 5 pazienti (26,3%) hanno richiesto <30 minuti di clampaggio, 6 (31,6%) tra i 30 ed i 60 minuti ed 8 (42,1%) >60 minuti, rispettivamente. I due gruppi erano simili quanto a caratteristiche demografiche ed alle caratteristiche della neoplasia; tuttavia le CRLM erano significativamente più numerose nel gruppo ICHPY (Tabella 1).

I dati perioperatori sono riassunti nella Tabella 2. Le anastomosi ileo-coliche erano significativamente più numerose nel gruppo ICHPY; una resezione anteriore del retto (LAR) è stata eseguita in 17 pazienti, 9 nel gruppo ICHPY ed 8 nel gruppo ICHPN, rispettivamente; un'ileostomia di protezione è stata eseguita in 6 pazienti nel gruppo ICHPY ed in 4 nel gruppo ICHPN, rispettivamente. Una resezione epatica maggiore,

comprendente 3 o più segmenti epatici è stata eseguita in 3 pazienti nel gruppo ICHPY ed in 2 nel gruppo ICHPN, rispettivamente; in nessun caso tuttavia è stata eseguita una resezione epatica estesa, ovvero comprendente 5 o più segmenti epatici. Due pazienti nel gruppo ICHPN sono stati sottoposti esclusivamente ad un'ablazione mediante radiofrequenza (RFTA) delle CRLM. Complessivamente solo 6 pazienti (15,8%) hanno richiesto emotrasfusioni. La durata media \pm SD (raggio) dell'intervento chirurgico è stata di 564,0 \pm 121,8 (327,0-804,0) minuti nel gruppo ICHPY e di 382,2 \pm 139,2 (153,0-615,0) minuti nel gruppo ICHPN, rispettivamente (P<0,0001).

I risultati postoperatori sono riassunti nella Tabella 3. La degenza postoperatoria è stata sovrapponibile tra i due gruppi. Complicanze postoperatorie maggiori, equivalenti agli stadi III e IV della classificazione di Clavien-Dindo, non sono state osservate nel gruppo ICHPY, mentre ne è stata osservata una (5%) nel gruppo ICHPN, rispettivamente. Un paziente nel gruppo ICHPY è deceduto nel periodo postoperatorio: si trattava di un uomo di 83 anni affetto da una cardiomiopatia ischemica cronica con fibrillazione atriale sottoposto ad emicolectomia sinistra e resezione epatica wedge nel segmento S5; pertanto la mortalità postoperatoria è stata del 2,6% nell'intera serie, e del 5% nel gruppo ICHPY, rispettivamente. Un paziente nel gruppo ICHPY ha sviluppato una deiscenza dell'anastomosi intestinale; si trattava di un paziente sottoposto a LAR con ileostomia di protezione in cui un Rx clisma opaco di controllo eseguito prima della chiusura dell'ileostomia di protezione ha evidenziato una deiscenza asintomatica dell'anastomosi colo-rettale; pertanto l'incidenza di AL è stata del 2,6% nell'intera serie, e del 5% nel gruppo ICHPY, rispettivamente.

Risultati oncologici delle resezioni sincrone.

Ventisette pazienti (56,3%) sono attualmente vivi e 21 (43,7%) sono deceduti. La sopravvivenza è stata di 23,7 \pm 21,1 (0-93) mesi. La sopravvivenza attuariale a 1, 2, 3, 4 e 5 anni è stata del 72%, 49%, 44%, 38%, 32% rispettivamente.

CONCLUSIONI

In conclusione riteniamo che in presenza di una neoplasia coloretale con metastasi epatiche sincrone sia opportuna prendere in considerazione in maniera sistematica la fattibilità di un intervento simultaneo di resezione coloretale ed epatica.

Una stretta collaborazione con radiologi ed oncologi esperti di neoplasie coloretali è assolutamente necessaria per questi pazienti. In particolare l'indicazione chirurgica ed il timing dell'intervento andrà definito con cura nei pazienti con una neoplasia del retto, per cui può essere indicato un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante, nei pazienti con metastasi epatiche voluminose o multiple, per cui può essere indicato un trattamento chemioterapico neoadiuvante per ridurre l'estensione della neoplasia epatica, e comunque in tutti i casi in cui la soluzione ottimale sia di complessa definizione.

In presenza di una neoplasia coloretale e di CRLM resecabili, o che possano diventarlo dopo un trattamento chemioterapico neoadiuvante, riteniamo analogamente che la stretta collaborazione tra chirurghi esperti di chirurgia coloretale e chirurghi esperti di chirurgia epatobiliare sia assolutamente opportuna per definire insieme la strategia chirurgica e discutere i rischi legati al tempo chirurgico coloretale ed epatico, rispettivamente. La possibilità di una resezione simultanea dovrebbe essere presa sempre in considerazione, a patto che i rischi inerenti siano ragionevoli.

Le resezioni simultanee presentano infatti un potenziale beneficio oncologico, in quanto permettono di iniziare un'adeguata chemioterapia adiuvante in maniera più precoce e di regola per una durata significativamente più ridotta; sono più gradite al paziente, che evita il disagio psicologico e fisico di un secondo intervento chirurgico; sono potenzialmente gravate da un costo sociale e sanitario decisamente più contenuti, dal momento che possono limitare in maniera sostanziale le spese inerenti alla degenza chirurgica ed ai trattamenti chemioterapici.

Dal momento che le epatectomie maggiori condotte simultaneamente alla resezione coloretale costituiscono il più importante fattore di rischio perioperatorio, la nostra opinione è che interventi chirurgici più sicuri possano essere eseguiti a patto di resezioni epatiche "di risparmio". Un'accurata valutazione dell'imaging preoperatorio ed un uso adeguato della IOUS permette in casi selezionati di condurre resezioni "radicali ma conservative" senza compromettere l'adeguatezza oncologica dell'intervento di exeresi. Nella nostra esperienza, pur in presenza di voluminose CRLM bilobari, è stato possibile limitare l'indicazione chirurgica ad un'epatectomia maggiore; riteniamo che questa

strategia chirurgica possa rappresentare la chiave per contenere il rischio perioperatorio della chirurgia coloretale ed epatica simultanea.

I nostri dati dimostrano d'altronde che una resezione simultanea può essere condotta in sicurezza anche nel caso di neoplasie coloretali avanzate considerate tradizionalmente resecabili in due tempi. In particolare non sono state osservate complicanze perioperatorie significativamente più frequenti nei pazienti sottoposti ad una resezione ultrabassa del retto simultanea ad una resezione epatica, nei pazienti sottoposti a colectomia estesa per la presenza di una doppia neoplasia coloretale, nei casi di CRLM multiple bilobari, dove l'indicazione ad un'epatectomia maggiore è stata particolarmente limitata nella nostra esperienza. Il clampaggio dell'ilo epatico in corso di resezione epatica, un fattore tradizionalmente considerato associato ad una maggiore incidenza di deiscenze dell'anastomosi colica, nella nostra esperienza non ha comportato un sostanziale incremento della morbilità perioperatoria. Infine anche la necessità di ricorrere ad una resezione epatica in due tempi, il primo associato alla resezione coloretale, è stata limitata nella nostra esperienza, in relazione alla nostra attitudine a procedere a resezioni epatiche conservative ecoguidate.

L'aspetto comunque più interessante del nostro studio è che di fatto le resezioni epatiche simultanee alle resezioni coloretali possono essere condotte a termine senza modificare sostanzialmente la tecnica chirurgica resettiva sia sul tumore primitivo che sulle metastasi epatiche; in altri termini sia il chirurgo coloretale che il chirurgo epatico possono condurre a termine il tempo chirurgico di competenza senza dover modificare in maniera sostanziale i propri comportamenti, ad esempio rispetto all'opportunità di confezionare l'anastomosi colica o di procedere serenamente al clampaggio intermittente dell'ilo epatico se ritenuto indicato, e questo aggiunge un ulteriore elemento di sicurezza e di confort anche per il chirurgo. Questo aspetto riteniamo possa contribuire in maniera sostanziale alla sicurezza dell'intervento chirurgico nel suo complesso.

In definitiva, per ottenere risultati clinici adeguati e per estendere l'indicazioni alle resezioni simultanee coloretali ed epatiche per neoplasia coloretale avanzata, riteniamo assolutamente necessaria una stretta collaborazione tra équipes chirurgiche specializzate in chirurgia coloretale ed epatobiliare, rispettivamente, allo scopo di pianificare

adeguatamente i tempi chirurgici e definire i rischi inerenti a ciascuna procedura e quindi di minimizzare gli eventi avversi nel periodo perioperatorio.

BIBLIOGRAFIA

Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P, Pini S, Ceccarelli C, Cuicchi D, Iacopino B, Di Tullio P, Giaquinta S, Tardio L, Lombardi R, Fanti S, Cola B. [Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer.](#) Ann Oncol. 2011 Mar;22(3):650-6.

Torzilli G, Montorsi M, Donadon M, Palmisano A, Del Fabbro D, Gambetti A, Olivari N, Makuuchi M. ["Radical but conservative" is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach.](#) J Am Coll Surg. 2005 Oct;201(4):517-28.

Torzilli G, Procopio F, Botea F, Marconi M, Del Fabbro D, Donadon M, Palmisano A, Spinelli A, Montorsi M. [One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: a feasible and effective alternative to the 2-stage approach.](#) Surgery. 2009 Jul;146(1):60-71.

De Raffe E, Mirarchi M, Vaccari S, Cuicchi D, Lecce F, Dalla Via B, Cola B. [Intermittent clamping of the hepatic pedicle in simultaneous ultrasonography-guided liver resection and colorectal resection with intestinal anastomosis: is it safe?](#) Int J Colorectal Dis. 2014 Sep 4. [Epub ahead of print]

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. [Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.](#) Ann Surg. 2004 Aug;240(2):205-13.

Table 1. Demographic data and tumour characteristics (De Raffele E et al Int J Colorectal Dis epub).

Clamping of the hepatic pedicle	YES (19 pts)	NO (19 pts)	P
Sex (males/females)	13/6	10/9	0.31
Age mean \pm SD (range), yrs	62.9 \pm 9.4 (39-83)	67.4 \pm 9.2 (50-84)	0.12
Site CRC (rectum/other site)	9/10 *	8/11	1.00
Preoperative neoadjuvant CHT (colon)	1/9	4/7	0.47
Preoperative NCRT (rectum) yes/no	4/5	4/4	1.00
Site of the CRLM unilobar/bilobar	8/11	12/7	0.09
Number of CRLM 1/2-3/\geq4	4/4/11	10/7/2	0.0065

CRC: colorectal cancer; CHT: chemotherapy; NCRT: neoadjuvant chemoradiotherapy;
CRLM: colorectal liver metastases

* 1 re-resection of ileo-colic anastomosis with entero-cutaneous fistula

Table 2. Operative data (De Raffele E et al Int J Colorectal Dis epub).

Clamping of the hepatic pedicle	YES (19 pts)	NO (19 pts)	P
Surgery of the primary cancer:			
- right hemicolectomy	5	1	0.06
- left hemicolectomy	4	10	
- subtotal colectomy	1	0	
- LAR	3	4	
- LAR + ileostomy	6	4	
Type of anastomosis:			
- ileo-colic	7	1	0.03
- colo-colic	3	10	
- colo-rectal	3	4	
- colo-rectal + ileostomy	6	4	
Surgery of CRLM:			
- minor hepatectomy, < 3 segments (+ RFTA)	16 (4)*	15(0)**	0.31
- major hepatectomy, ≥ 3 segments (+ RFTA)	3 (0)	2 (0)	
- extended hepatectomy, ≥ 5 segments	0	0	
- RFTA only	0	2	
Clamping of the hepatic pedicle:			
mean ± SD (range), mins	58.6 ± 32.2 (10-125)	-	-
<30 (%)/30-60 (%)/>60 (%), mins	5 (26.3%)/6 (31.6%)/8 (42.1%)		
Intra-operative blood transfusions yes/no	3/16	3/16	1.00
Duration of surgery, mean ± SD (range), mins	564.0 ± 121.8 (327-804)	382.2 ± 139.2 (153-615)	0.0001

LAR: low anterior resection; CRLM: colorectal liver metastases.

* 2 first-stage liver resection; ** 2 first-stage liver resection;

Table 3. Postoperative results (De Raffele E et al Int J Colorectal Dis epub).

Clamping of the hepatic pedicle	YES (19 pts)	NO (19 pts)	P
P.o. hospital stay, mean \pm SD (range), days	11.6 \pm 2.4 (9-19)	11.8 \pm 9.5 (6-50)	0.78
P.o. complications* 0/I-II/III-IV/V (death)	14/4/0/1	16/2/1/0	0.44
Anastomotic leaks, yes/no:			
- colonic resection	0/11	0/11	-
- rectal resection	1/8	0/8	

* According to the Clavien-Dindo classification.

APPENDICI

Appendice 1: Rischio preoperatorio sec. Grading ASA (American Society of Anaesthesiologists Grading)

I	Normal healthy patient
II	Mild systemic disease
III	Severe systemic disease but not incapacitating
IV	Incapacitating systemic disease that is a threat to life
V	Moribund, not expected to survive 24 h with or without surgery
Any grade may be supplemented by the letter "E" in the case of emergency surgery	

Appendice 2: Comorbidità preoperatorie

Hypertension: diastolic pressure ≥ 100 mm Hg, treatment for hypertension, hypertension or high blood pressure NOS.
Digestive diseases: gastritis, peptic ulcer, gastrointestinal condition NOS.
Cardiac diseases: angina; aortic insufficiency; atrial arrhythmia, fibrillation, flutter, or tachycardia; bradyarrhythmia; myocardial infarction, cardiac valve disease; pulmonary oedema; mitral, pulmonary, or tricuspid insufficiency; congestive heart disease; heart disease NOS.
Vascular diseases: deep-vein thrombosis, peripheral vascular disease, intermittent claudication, varicose veins, phlebitis or circulatory conditions
COPD: chronic obstructive pulmonary disease.
Diabetes: diabetes treated with insulin or hypoglycemic agents; history of hyperosmolar coma; ketoacidosis; retinopathy, neuropathy, or kidney failure.
Liver diseases: portal hypertension, hepatitis, cirrhosis, gallbladder, liver condition NOS.
Metabolic disease: disturbance in the interaction between genetic and environmental factors.
Other respiratory diseases: asthma, chronic bronchitis, emphysema, or lung disease NOS.
Renal failure: serum creatinine ≥ 152.5 $\mu\text{mol/L}$; uraemia; patients receiving dialysis, kidney condition NOS.
Haematologic diseases: anemia (Hb < 12g/dl), monoclonal gammopathy of unknown significance.
Stroke: cerebral haemorrhage or occlusion, cerebrovascular accident, transient ischemic attack.
Parkinson's disease: involuntary tremulous motion and lessened muscular power in parts not in action.

Appendice 3: “Check list” della morbidità postoperatoria

Complications	Absent	minor	major
Respiratory			
Cardiac failure			
Renal failure			
Generalised sepsis			
Stroke & neurological			
Haemorrhage/bleeding			
Nutritional problems			
Other organ failure			
Wound infection/ Dehiscence/ Fistula			
Thromboembolic			
Hepatic failure			
Urinary infection			
Anastomotic failure			
Analgesic problems			
Delirium			
Others 1			
Others 2			

Appendice 4: Classificazione sec. Clavien-Dindo delle complicanze chirurgiche (Dindo D et al Ann Surg 2004)

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Appendice 5: Esempi del “grado di complicità” per i differenti organi (Dindo D et al Ann Surg 2004)

TABLE 2. Clinical Examples of Complication Grades

Grades	Organ System	Examples
Grade I	Cardiac	Atrial fibrillation converting after correction of K ⁺ -level
	Respiratory	Atelectasis requiring physiotherapy
	Neurological	Transient confusion not requiring therapy
	Gastrointestinal	Noninfectious diarrhea
	Renal	Transient elevation of serum creatinine
	Other	Wound infection treated by opening of the wound at the bedside
Grade II	Cardiac	Tachyarrhythmia requiring β -receptor antagonists for heart rate control
	Respiratory	Pneumonia treated with antibiotics on the ward
	Neurological	TIA requiring treatment with anticoagulants
	Gastrointestinal	Infectious diarrhea requiring antibiotics
	Renal	Urinary tract infection requiring antibiotics
	Other	Same as for I but followed by treatment with antibiotics because of additional phlegmonous infection
Grade IIIa	Cardiac	Bradycardia requiring pacemaker implantation in local anesthesia
	Neurological	See grade IV
	Gastrointestinal	Biloma after liver resection requiring percutaneous drainage
	Renal	Stenosis of the ureter after kidney transplantation treated by stenting
	Other	Closure of dehiscent noninfected wound in the OR under local anesthesia
Grade IIIb	Cardiac	Cardiac tamponade after thoracic surgery requiring fenestration
	Respiratory	Bronchopleural fistulas after thoracic surgery requiring surgical closure
	Neurological	See grade IV
	Gastrointestinal	Anastomotic leakage after descendentectomy requiring relaparotomy
	Renal	Stenosis of the ureter after kidney transplantation treated by surgery
	Other	Wound infection leading to eventration of small bowel
Grade IVa	Cardiac	Heart failure leading to low-output syndrome
	Respiratory	Lung failure requiring intubation
	Neurological	Ischemic stroke/brain hemorrhage
	Gastrointestinal	Necrotizing pancreatitis
	Renal	Renal insufficiency requiring dialysis
	Other	Same as for IVa but in combination with renal failure
Grade IVb	Cardiac	Same as for IVa but in combination with renal failure
	Respiratory	Same as for IVa but in combination with renal failure
	Gastrointestinal	Same as for IVa but in combination with hemodynamic instability
	Neurological	Ischemic stroke/brain hemorrhage with respiratory failure
	Renal	Same as for IVa but in combination with hemodynamic instability
	Other	Same as for IVa but in combination with hemodynamic instability
Suffix “d”	Cardiac	Cardiac insufficiency after myocardial infarction (IVa-d)
	Respiratory	Dyspnea after pneumonectomy for severe bleeding after chest tube placement (IIIb-d)
	Gastrointestinal	Residual fecal incontinence after abscess following descendentectomy with surgical evacuation. (IIIb-d)
	Neurological	Stroke with sensorimotor hemisyndrome (IVa-d)
	Renal	Residual renal insufficiency after sepsis with multiorgan dysfunction (IVb-d)
	Other	Hoarseness after thyroid surgery (I-d)

TIA, transient ischemic attack; OR, operating room.

Appendice 6: Foglio per la raccolta dei dati (“Data collection sheet”).

Name:

Date of birth (dd/mm/yyyy): __ __ / __ __ / __ __ __ __

Sex: M/F

Date of surgery (dd/mm/yyyy): __ __ / __ __ / __ __ __ __

Date of discharge (dd/mm/yyyy): __ __ / __ __ / __ __ __ __

Postoperative stay (days): __ __

Preoperative comorbidities: yes no

if yes -> type of comorbidity:

Preoperative chemotherapy: yes no

Preoperative radiotherapy: yes no

Description of the surgical procedure:

Site of the primary tumour	colon	rectum	
Type of colorectal resection	colonic	rectal	notes
Curative colorectal resection	yes	no	

Type of liver resection	minor	major	
-------------------------	-------	-------	--

Description of the liver resection:

Type of Pringle maneuver	no	intermittent	continuous
--------------------------	----	--------------	------------

Duration of Pringle maneuver (min): __ __ __

Intraoperative blood transfusions (ml): __ __ __

Duration of surgery (min): __ __ __

Curative liver resection (macro and microscopical assessment): yes no

Days spent in intensive care unit: __ __

Peak postoperative GOT levels (IU): __ __

Peak postoperative GPT levels (IU): __ __

30-day morbidity: yes no

30-day mortality: yes no

if yes -> cause of death:

Readmission within 30 days?: yes no

Reason for readmission:

1-year follow-up

Recurrence yes no

if yes:

Date of recurrence (dd/mm/yyyy): __ __ / __ __ / __ __ __ __

Site of recurrence:

Signature: Dr _____